

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

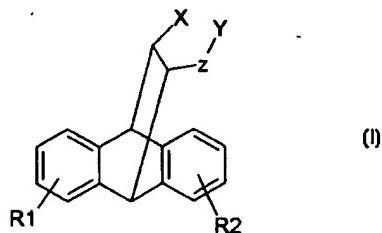
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/15493</b>
C07C 211/31, 211/63, 251/18, 275/24, 279/04, 279/06, A61K 31/155, C07D 209/72, 211/58, 213/74, 233/48, 295/073, 403/04, A61K 31/135, 31/14		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. April 1999 (01.04.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/06096		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 24. September 1998 (24.09.98)		
(30) Prioritätsdaten: 197 42 014.1 24. September 1997 (24.09.97) DE		(72) Erfinder; und
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim (DE).		(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): FRIEBE, Walter-Gunar [DE/DE]; Sophienstrasse 8, D-68165 Mannheim (DE). TIBES, Ulrich [DE/DE]; Am Sandberg 102, D-60599 Frankfurt (DE). SCHEUER, Werner [DE/DE]; Gut Steinbach, D-82393 Iffeldorf (DE).
(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim (DE).		(77) Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: 9,10-DIHYDRO-9,10-ETHANOANTHRACENE DERIVATIVES AS PHOSPHOLIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 9,10-DIHYDRO-9,10-ETHANOANTHRACENDERIVATE ALS PHOSPHOLIPASE-INHIBITOGEN

## (57) Abstract

The invention relates to tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaene derivatives of general formula (I), wherein R1 and R2 are hydrogen or a halogen atom and are the same or different, X is hydrogen and Y is a group -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or a group -N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> or X and Y together form a group CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub>, and Z represents a -CH<sub>2</sub>-group or a C=NH-group.



## (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaenderivate der allgemeinen Formel (I), in welcher R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom, X Wasserstoff und Y eine Gruppe -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe -N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder X und Y gemeinsam eine Gruppe CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und Z für eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für ein C=NH-Gruppe steht.

#### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

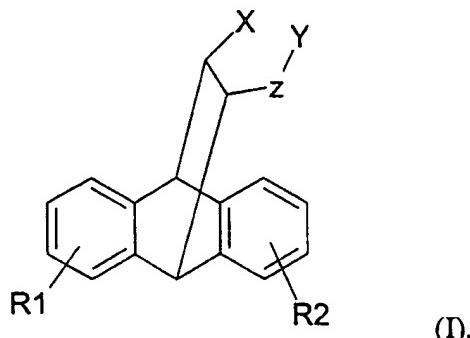
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun			PT	Portugal		
CN	China	KR	Republik Korea	RO	Rumänien		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapur		
EE	Estland	LR	Liberia				

**9,10-DIHYDRO-9,10-ETHANOANTHRACENDERIVATE ALS PHOSPHOLIPASE-INHIBITOREN**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Tetracyclen, Verfahren zu deren  
10 Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaenderivate der allgemeinen Formel I

15



in welcher

R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom,

20

X Wasserstoff und

Y eine Gruppe -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe -N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder

25 X und Y gemeinsam eine Gruppe -CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und

- Z für eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für eine C=NH-Gruppe steht, wobei
- R3 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und
- R4 Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteraryl, N-Aralkylheteraryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder
- R3 und R4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann,
- R5 für Wasserstoff, eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenen Heterocyclus steht,
- mit der Maßgabe, daß wenn R1 und R2 gleichzeitig Wasserstoff bedeuten
- (a) R4 nicht eine niedere Alkylgruppe bedeutet oder
- (b) R5 nicht Wasserstoff bedeutet oder
- 20 (c) R3 und R4 gemeinsam nicht einen unsubstituierten Piperidinring oder Morphinring bilden
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden können, sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln.
- Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere können sie die Aktivität von Phospholipasen hemmen. Sie eignen sich daher zur Behandlung akuter und chronischer, allergischer, nichtallergischer und

traumatischer entzündlicher Erkrankungen, wie beispielsweise rheumatische Arthritis, Osteoarthritis, ulcerative Colitis, akute Pankreatitis, Kontaktdermatitis, entzündliche und allergische Atemwegserkrankungen, septischer Schock, allergischer Schock, Serumkrankheit, Autoimmunerkrankungen, graft-versus-host-Reaktionen, host-versus-  
5 graft-Erkrankungen, ischämische oder thrombotische Erkrankungen, beispielsweise Coronarinfarkt oder Cerebralinfarkt.

Einige Verbindungen der Formel I mit pharmakologischer Wirkung sind bereits bekanntgemacht worden. Die Niederländische Anmeldung 6 412 205 (Chem. Abstr. 63,  
10 14787) beschreibt 11-Aminomethyl-9,10,-dihydro-9,10-ethanoanthracene mit antiemetischer und anästhetischer Wirkung. In J. Med. Chem. 10, 86 (1967) werden entsprechende Substanzen mit anticholinriger, hypotensiver, antihistaminischer und lokalanästhetischer Wirkung publiziert. Eine entzündungshemmende Wirkung, speziell eine Inhibierung von Phospholipasen, ist jedoch bisher nicht beschrieben worden.  
15

Niederes Akyl bei den Resten R3, R4 und als Substituent bedeutet, wenn nicht anders angegeben für sich oder in Kombination mit Aryl oder Amino eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen.  
Bevorzugte Reste sind der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, *n*-Butyl-, Isobutyl-,  
20 *tert*.-Butyl-, *n*-Pentyl- oder der 3-Pentylrest.

Unter Aryl versteht man den Phenyl- oder Naphthylrest, die gegebenenfalls durch Halogen oder niederes Alkyl substituiert sein können. Bevorzugt ist der Phenylrest.

25 Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor, Brom, oder Jod, vorzugsweise Chlor.

Unter den bei den Resten R3 und R4 und R5 genannten Heteroatomen versteht man N, O, S; vorzugsweise N oder O.

30 Unter N-Aralkylheteroaryl versteht man einen über das N-Atom an den Heterocyclus gebundenen Aralkylrest.

Unter den bei R4 aufgeführten Heteroarylgruppen versteht man den Pyridinyl-,  
Piperidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder den Piperazinylrest. Bevorzugt  
ist der Pyridinyl-, Piperidinyl-, oder der Imidazolylrest, insbesondere der 3- bzw. 4-  
5 Pyridinyl- oder der 3- bzw. 4-Piperidinyl- bzw. der 4,5-Dihydro-imidazol-2yl-rest.

Unter dem bei R3 und R4 zusammen mit dem N-Atom, an das sie gebunden sind  
aufgeführten heterocyclischen Ringsystemen versteht man den Pyrrolidin, Pyrrol,  
Pyrazol, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyran, Piperidin, Piperazin  
10 bzw. den Morpholinring. Bevorzugt sind der Pyrrolidin-, Morpholin- bzw.  
der Piperidinrest.

Substituenten des heterocyclischen Ringsystems das von R3 und R4 gemeinsam  
gebildet werden kann, sind neben allgemein üblichen Substituenten bevorzugt  
15 Benzamido, Benzylamino, Amino, Monoalkylamino oder Dialkylamino. Bevorzugt ist  
die einfache Substitution in 4- Position.

Heterocyclus bei dem Rest R5 bedeutet Pyrimidin, Pyridazin, Pyrazol, Pyrazin,  
Imidazol, Indazol oder Purin. Besonders bevorzugt ist jedoch der Imidazolrest.

20 Besonders bevorzugte Reste für R1 und R2 sind Wasserstoff und Chlor.  
Besonders bevorzugter Rest für R3 ist Wasserstoff oder Methyl, R4 bedeutet besonders  
bevorzugt Carbamoyl, Amidino, N- Benzylaminopyridin, Piperidin, Pyridin, Methyl,  
Hydroxy oder Imidazolyl. R3 und R4 gemeinsam bedeuten besonders bevorzugt 4-  
25 Benzamidinopiperidin, 4-Benzylaminopiperidin, 4-Aminopiperidin, 4-Dimethylamino-  
piperidin, Pyrrolidin, Piperidin oder Morpholin. R5 bedeutet besonders bevorzugt  
Wasserstoff, Imidazol oder Amidino.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der Erfindung  
30 insbesondere alle Substanzen, die jede mögliche Kombination der in den Beispielen  
genannten Substituenten aufweisen.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thime Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York) und in den in den Beispielen aufgeführten Literaturstellen beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen. Weiterhin kann eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umgewandelt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher

- 15 a) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, X, Y und Z die angegebene Bedeutung haben und R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> für Wasserstoff stehen, durch Reaktion mit einem aktivierten Kohlensäurederivat oder einem die Imidazolingruppe übertragenden Agens zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der R<sub>4</sub> oder R<sub>5</sub> Carbamoyl, Amidino oder Imidazolinyl bedeutet, oder
- 20 b) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung haben, X Wasserstoff bedeutet, Y für Wasserstoff oder eine nucleofuge Gruppe steht und Z eine Carbonylgruppe darstellt, durch Reaktion mit einem primären oder sekundären Amin und anschließende Reduktion zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der Z für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und Y für NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> steht, oder
- 25 c) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung haben, X Wasserstoff bedeutet, Z eine Cyanogruppe darstellt und Y abwesend ist, mit Hydroxylamin oder einem Derivat hiervon zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der Z eine C=NH-Gruppe und R<sub>4</sub> Hydroxyl bedeutet, oder

- d) R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die angegebene Bedeutung haben und X-Y-Z für eine Gruppe CO-NH-CO steht, durch Reduktion zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, in der X-Y-Z eine Gruppe CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub> bedeutet,

5

und anschließend gewünschtenfalls eine Carbonylgruppe zu einer CH<sub>2</sub>-Gruppe reduziert, eine Arylmethylgruppe abspaltet oder ein tertiäres Stickstoffatom durch Alkylierung quaterniert

- 10 sowie gegebenenfalls eine Base in ein pharmakologisch vertägliches Salz überführt oder aus einem Salz die freie Verbindung herstellt.

Die Verbindungen der Formel I können als Enantiomere und als Racemate vorkommen. Gegenstand der Erfindung sind sowohl die reinen Enantiomeren als auch die 15 racemischen Gemische.

Als aktivierte Kohlensäurederivate kommen beispielsweise anorganische Isocyanate und Isoharnstoffderivate, die eine nucleofuge Gruppe tragen, in Frage.

- 20 Die Imidazolingruppe übertragende Agentien sind beispielsweise 1*H*-Imidazoline, die in 2-Stellung eine nucleofuge Gruppe tragen.

Nucleofuge Gruppen sind beispielsweise Halogenatome, die Azidogruppe, Alkoxygruppen, Aryloxygruppen, Alkylthiogruppen und Arylthiogruppen.

25

Als Reduktionsmittel finden vorzugsweise komplexe Metallhydride wie Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid Verwendung.

- Verbindungen der allgemeinen Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren 30 enthalten und können dann in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

Die optischen Isomere können nach an sich bekannten Methoden in die Enantiomere getrennt werden. Die beschriebenen Verfahren beziehen sich, wo immer sinnvoll auf Trennung von Endstufen und/oder Vorstufen. Entweder werden aus den racemischen Gemischen durch Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure wie z. B. D- oder L-  
5 Weinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder Camphersulfonsäure bzw. einem optisch aktiven Amin wie z. B. D- oder L- $\alpha$ -Phenylethylamin, Ephedrin, Chinidin oder Cinchonidin diastereomere Salze gebildet, die durch Kristallisation getrennt werden können, oder die optischen Isomere werden per HPLC getrennt. Eine weitere Möglichkeit optische Isomere zu trennen besteht während der Synthese in einer  
10 enzymatischen Trennung.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen insbesondere Salze mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure,  
15 Äpfelsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure oder Diaminocapronsäure sowie gegebenfalls Alkali-, Erdalkali- und Ammoniumsalze in Frage.

Die Salze erhält man in üblicher Weise z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der  
20 Formel I mit den entsprechenden Säuren oder Laugen. Sie werden in der Regel durch Umfällen aus Wasser/Aceton gereinigt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-  
25 , Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral oder  
30 parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel,

Lösungsvermittler und/oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Boratpuffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylenderivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

10 Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. Für die äußerliche Anwendung können die erfundungsgemäßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden. Sie werden dazu z.B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

15 Die verabreichte Dosis hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven  
20 Verbindung 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg/Tag in einer oder mehreren Anwendungen wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Außer den in den Beispielen genannten Substanzen sind im Sinne der Erfindung die  
25 folgenden Verbindungen bevorzugt:

1-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-amino-piperidin-hydrochlorid

30 1-Benzyl-4-{3,10-dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

4-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

5      1'-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-1,4'-bipiperidin

1'-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-1,4'-bipiperidin

10     Die folgenden Beispiele legen die Erfindung exemplarisch dar, ohne sie jedoch darauf einzuschränken:

### Beispiel 1

15    N-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-harnstoff

Eine Lösung von 2.85 g (10 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin-hydrochlorid (J. Org. Chem. 42, 1131 20 (1977)) in 200 ml heißem Wasser wird mit 1.21 g (15 mmol) Kaliumcyanat versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen isoliert man durch Filtration 2.4 g (86% d.Th.) der Titelverbindung vom Schmp. 182 - 184 °C.

### Beispiel 2

25

N-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-guanidin

Eine Mischung aus 3.8 g (16.4 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup>]</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin und 3.1 g (18 mmol) S-Methyl-isothioharnstoff-hydrobromid in 30 ml n-Propanol wird unter Stickstoff 5 h zum

Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit Diethylether versetzt, mit Wasser extrahiert, der Extrakt alkalisch gestellt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase getrocknet, eingeengt und mit Diethylether verrieben. Man isoliert 2.0 g (44% d.Th.) Titelverbindung vom Schmp. 128 - 130 °C.

5

**Beispiel 3**

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-benzamido-piperidin

10

Eine Mischung aus 4.8 g (20 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd (Bull. Soc. Chim. France 1964, 550), 4.0 g (20 mmol) 4-Benzamido-piperidin, 100 ml Toluol und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure wird 2 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Darauf engt man ein, nimmt in 15 100 ml Methanol auf, trägt zweimal je 0.96 g Natriumborhydrid ein und erwärmt jeweils 1 h zum Rückfluß. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Ethylacetat auf, wäscht mit Wasser, trocknet die organische Phase und chromatographiert an Kieselgel. Mit Isohexan/Ethylacetat 3:1 eluiert man 5.8 g (69% d.Th.) Titelverbindung vom Schmp. 168 - 170 °C.

20

**Beispiel 4**

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-benzylamino-piperidin-hydrochlorid

25

Zu einer Suspension von 1.5 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 5.4 g (12.8 mmol) der Verbindung des Beispiels 3 in 50 ml Tetrahydrofuran, erwärmt anschließend 3 h zum Rückfluß, versetzt mit Kochsalzlösung, filtriert, trocknet das Filtrat und engt ein. Nach Versetzen der methanolischen Lösung 30 mit überschüssiger etherischer Chlorwasserstofflösung isoliert man 5.1 g (98% d.Th.) Titelverbindung als Rohprodukt.

**Beispiel 5**

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup></sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-amino-piperidin-hydrochlorid

5

5.0 g (12.3 mmol) Verbindung des Beispiels 4 werden in 50 ml Methanol über 1 g 10-proz. Palladiumkohle bei 50 °C und 1 bar Wasserstoffdruck hydriert. Man filtriert, engt ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Ethylacetat/Methanol 1:1 eluiert man 2.9 g der gesuchten Verbindung. Nach Verreiben mit Aceton verbleiben 2.3 g (60% d.Th.)

10 Titelverbindung vom Schmp. 225 - 230 °C.

**Beispiel 6**

1-Benzyl-4-{tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup></sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup></sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd und 4-Amino-1-benzyl-piperidin in 80% Ausbeute die Titelverbindung als Rohprodukt.

20

**Beispiel 7**

4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7,0<sup>9,14</sup></sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-piperidin-hydrochlorid

25

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben erhält man aus der Verbindung des Beispiels 6 in 89% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmelzpunkt 226 - 228 °C.

**Beispiel 8**

1-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-dimethylamino-piperidin-hydrochlorid

5

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbaldehyd und 4-Dimethylamino-piperidin die Titelverbindung in 65% Ausbeute als amorphen Feststoff.

10

**Beispiel 9**

4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-pyridin

15

In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben erhält man durch Reduktion von 4-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-carbonyl-amino}-pyridin und anschließenden Verreiben mit Diethylether die Titelverbindung mit 71% d.Th. vom Schmp. 164 - 166 °C.

20

Der vorstehend eingesetzte Ausgangsstoff kann wie folgt erhalten werden:

Eine Mischung aus 5.4 g (20 mmol) {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid (J. Am. Chem. Soc. 94, 1193 (1972)) und 4.7 g (50 mmol) 4-Aminopyridin in 50 ml Tetrahydrofuran wird 1 h bei Raumtemperatur und 2 h unter Rückfluß gerührt, anschließend filtriert und das Filtrat an Kieselgel chromatographiert. Nach Elution mit Ethylacetat erhält man 2.5 g {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-carbonyl-amino}-pyridin (38% d.Th.) vom Schmp. 217 - 219 °C.

**Beispiel 10**

4-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-pyridin

5

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 322 - 325 °C mit 61% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid (Tetrahedron 28, 1435 (1972)) und 4-Amino-pyridin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

10

**Beispiel 11**

{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-dimethylamin

15

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 88 - 90 °C mit 64% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Dimethylamin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

20

**Beispiel 12**

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-piperidin

25

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung als amorphe Feststoff mit 40% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Piperidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

30

**Beispiel 13**

N- $\{6,13\text{-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0}^{2,7}.0}^{9,14}\text{]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}\}$ -piperidin

5

Bei der chromatographischen Reinigung der vorstehenden Verbindung wird mit 15% Ausbeute die Titelverbindung als amorphes Nebenprodukt eluiert.

10    **Beispiel 14**

N- $\{6,13\text{-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0}^{2,7}.0}^{9,14}\text{]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}\}$ -pyrrolidin

15    In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung als Öl mit 28% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0}^{2,7}.0}^{9,14}\text{]-hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Pyrrolidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

20    **Beispiel 15**

N- $\{3,10\text{-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0}^{2,7}.0}^{9,14}\text{]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}\}$ -morpholin

25    In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 175 - 177 °C mit 41% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0}^{2,7}.0}^{9,14}\text{]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und Morpholin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung.

**Beispiel 16**

1-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-4-dimethylamino-piperidin-hydrochlorid

5

In analoger Weise wie in Beispiel 9 beschrieben erhält man die Titelverbindung vom Schmp. 295 °C (Z) mit 70% Ausbeute durch Reduktion der aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonylchlorid und 4-Dimethylamino-piperidin erhältlichen Carbonylamino-Verbindung und anschließende Fällung des Hydrochlorids.

10

**Beispiel 17**

{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-trimethylammonium-iodid

15

Eine Mischung aus 0.5 g (1.5 mmol) der Verbindung des Beispiels 11, 10 ml Aceton und 0.47 ml (7.5 mmol) Methyliodid wird 8 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend der Niederschlag abfiltriert. Es verbleiben 0.5 g (70% d.Th.)

20

Titelverbindung vom Schmp. 172 - 175 °C.

**Beispiel 18**

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-N-methyl-piperidinium-iodid

25

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben erhält man aus der Verbindung des Beispiels 12 und Methyliodid in 43% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 254 - 256 °C.

**Beispiel 19**

N-Hydroxy-{3,10-dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carboximidamid

5

Eine Mischung aus 8.25 g (25 mmol) {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carbonitril (Tetrahedron 28, 1435 (1972)), 5.3 g Natriumcarbonat, 7.0 g Hydroxylamin-hydrochlorid, 100 ml Ethanol und 25 ml Wasser wird 20 h zum Rückfluß erhitzt. Man filtriert und chromatographiert den Niederschlag 10 an Kieselgel. Mit Ethylacetat isoliert man 0.75 g (9% d.Th.) der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 203 - 205 °C.

Als Nebenprodukt kann das isomere N-Hydroxy-{6,13-dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl}-carboximidamid 15 nachgewiesen werden.

**Beispiel 20**

20 2-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol

Eine Mischung aus 4.55 g (15 mmol) {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin, hergestellt aus dem in Beispiel 19 25 verwendeten Nitril durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid, und 3.36 g (17 mmol) 2-Methylsulfanyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-hydrobromid wird bei 15 mbar 30 min auf 160 °C und 10 min auf 180 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Aceton, filtriert und kristallisiert den Niederschlag aus Ethanol um. Man isoliert 5.0 g (73% d.Th.) Titelverbindung vom Schmp. 194 - 195 °C.

**Beispiel 21**

2-{Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol

5

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus {Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 57% d.Th. die Titelverbindung vom Schmp. 160 - 162 °C.

10    **Beispiel 22**

N-{3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-guanidin

15    In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus {3,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 58% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 211 - 213 °C.

**Beispiel 23**

20

2-{6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl-amino}-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-hydrobromid

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus {6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin, erhältlich durch Reduktion des entsprechenden Nitrils, mit 28% d.Th. die Titelverbindung vom Schmp. 155 - 158 °C (Z).

**Beispiel 24**

N-{6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-guanidin-hydrobromid

5

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus {6,10-Dichlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 24% d.Th. die Titelverbindung vom Schmp. 93 - 95 °C (Z).

10    **Beispiel 25**

N-{6-Chlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-guanidin-hydrobromid

15    In analoger Weise wie in Beispiel 22 beschrieben erhält man aus {6-Chlor-tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15-yl-methyl}-amin mit 32% d.Th. die Titelverbindung vom Schmp. 151 - 153 °C (Z).

**Beispiel 26**

20

5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol

Zu einer Suspension von 5.1 g (134 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 45 ml Diethylether tropft man eine Lösung von 23.0 g (67 mmol) 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol-1,3-dion in 290 ml Tetrahydrofuran, erwärmt anschließend 8 h zum Rückfluß, zersetzt mit Kochsalzlösung, engt die organische Phase ein und reinigt den Rückstand durch Überführung in das Hydrochlorid und anschließendes Freisetzen der Base. Man isoliert 11.0 g (52% d.Th.) Titelverbindung vom Schmp. 126 - 130 °C.

30

Das als Ausgangsstoff verwendete 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol-1,3-dion kann wie folgt erhalten werden:

In eine Mischung aus 370 ml Chloroform und 370 ml verflüssigtem Ammoniak trägt  
5 man 83 g (0.24 mol) 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isobenzofuran-1,3-dion (Bull. Soc. Chim. France 1973, 190) ein, röhrt 3 h nach,  
filtriert, nimmt den Niederschlag in reichlich Wasser auf, erhitzt zum Sieden, filtriert  
und säuert das Filtrat an. Es fallen 77 g (88% d.Th.) 3,10-Dichlor-  
10 tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaen-15,16-  
dicarbonsäuremonoamid vom Schmp. 274 - 276 °C aus.

27.5 g des vorstehend beschriebenen Amids werden in 400 ml Xylol 30 min am  
Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag  
15 wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Man erhält 23.5 g (90% d.Th.) 5,10-  
Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol-1,3-dion vom Schmp. 279 -  
281 °C.

### Beispiel 27

20 5,10-Dichlor-2-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol

In analoger Weise wie in Beispiel 20 beschrieben erhält man aus 5,10-Dichlor-  
25 3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol und 2-Methylsulfanyl-4,5-dihydro-  
1*H*-imidazol-hydrobromid mit 41% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 325 -  
326 °C.

**Beispiel 28**

5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol-2-yl-carboximidamid

- 5 In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man aus 5,10-Dichlor-3a,4,9,9a-tetrahydro-4,9-o-benzeno-benz[f]isoindol und S-Methyl-isothioharnstoff-hydrobromid in 27% Ausbeute die Titelverbindung vom Schmp. 236 - 238 °C.

**Beispiel 29**

- 10 Enzymassay und Pharmakologische Tests

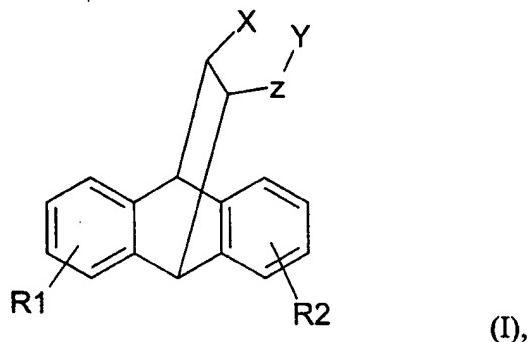
Als repräsentative Verbindung der vorliegenden Anmeldung wurde im PLA<sub>2</sub>-Enzymassay und im Tierexperiment die Verbindung des Beispiels 28 getestet.

- 15 1. Die Verbindung des Beispiels 28 zeigte im PLA<sub>2</sub>-Enzymassay eine Hemmung der cytosolischen PLA<sub>2</sub>-Enzymaktivität, jedoch keine Hemmung der sekretorischen PLA<sub>2</sub>-Aktivität.
- 20 2. Im Tierexperiment (Ratte) zeigte die Verbindung des Beispiels 28, die i.p. appliziert wurde, eine Hemmung des akut-entzündlichen Carrageeninoedems ( $ED_{50} = 16$  mg/kg) sowie eine Hemmung der generalisierten Adjuvansarthritis.

Patentansprüche

1. Verwendung von Tetracyclo[6.6.2.0<sup>2,7</sup>.0<sup>9,14</sup>]hexadeca-2(7),3,5,9(14),10,12-hexaenderivaten der allgemeinen Formel I

5



in welcher

10 R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom,

X Wasserstoff und

Y eine Gruppe NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder

15

X und Y gemeinsam eine Gruppe CH<sub>2</sub>-NR<sub>5</sub> bilden und

Z für eine CH<sub>2</sub>-Gruppe oder für eine C=NH-Gruppe steht, wobei

20 R3 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und

R4 Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteroaryl, N-Aralkylheteroaryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder

R3 und R4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann,

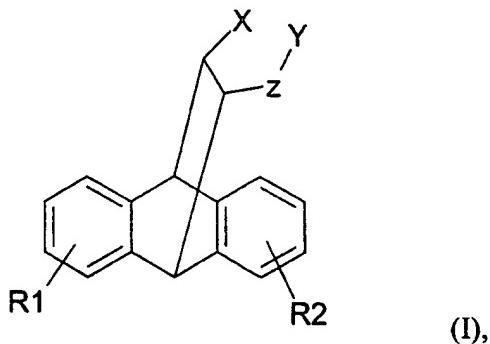
5

R5 für Wasserstoff, eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenen Heterocyclus steht,

zur Herstellung von Arzneimitteln mit Phospholipase-inhibierender Wirkung,  
10 sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Fromel I metabolisiert werden können.

## 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I

15



in welcher

20 R1 und R2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder ein Halogenatom,

X Wasserstoff und

Y eine Gruppe -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> oder eine Gruppe -N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten oder

- X und Y gemeinsam eine Gruppe  $\text{CH}_2\text{-NR}5$  bilden und
- Z für eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe oder für eine  $\text{C}=\text{NH}$ -Gruppe steht, wobei
- R3 Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe und
- 5 R4 Hydroxyl, Carbamoyl, Amidino, Heteroaryl, N-Aralkylheteroaryl oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten oder
- R3 und R4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls durch ein weiteres Heteroatom unterbrochen sein kann und der gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann,
- 10 R5 für Wasserstoff, eine Amidinogruppe oder einen gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochenen Heterocyclus steht,
- 15 mit der Maßgabe, daß wenn R1 und R2 gleichzeitig Wasserstoff bedeuten
- (a) R4 nicht eine niedere Alkylgruppe bedeutet oder
- (b) R5 nicht Wasserstoff bedeutet oder
- 20 (c) R3 und R4 gemeinsam nicht einen unsubstituierten Piperidinring oder Morphinring bilden
- sowie deren physiologisch verträgliche Salze, Ester, optisch aktive Formen, Racemate sowie Derivate, die in vivo zu Verbindungen der allgemeinen Fromel I metabolisiert
- 25 werden können.
3. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 2 neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
- 30 4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 2 zur Herstellung von Arzneimitteln mit Phospholipase-inhibierender Wirkung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	al Application No
PCT/EP 98/06096	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
IPC 6	C07C211/31	C07C211/63	C07C251/18	C07C275/24	C07C279/04
	C07C279/06	A61K31/155	C07D209/72	C07D211/58	C07D213/74
	C07D233/48	C07D295/073	C07D403/04	A61K31/135	A61K31/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 123 618 A (SCHUMANN EDWARD L ET AL) 3 March 1964 see claim 1; example XV ---	2,3
X	BOISSIER J.R. ET AL.: "Synthesis and Pharmacological Properties of New 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene Derivatives" JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, vol. 10, 1967, XP002090212 see page 86; examples 18-21 ---	2,3
X	US 3 422 104 A (SCHRÖTER HERBERT ET AL) 14 January 1969 see claim 1; examples 3CD,4,16,17, see examples 27B,30,40 ---	2,3 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 1999

Date of mailing of the international search report

04/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Juntunen, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat ional Application No  
PCT/EP 98/06096

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 A61K31/17 A61K31/40 A61K31/415 A61K31/44 A61K31/445  
A61K31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 17 93 612 A (J.R. GEIGY AG) 10 February 1972 see claim 1; examples 1CD, 3BC, 12, 14 & NL 6 412 205 A cited in the application ---	2,3
X	CH 482 642 A (J.R. GEIGY AG) 15 December 1969 see claim; examples 3-5 ---	2,3
X	US 5 055 468 A (GRAY NANCY M ET AL) 8 October 1991 see claim 1; table 1 ---	2,3
A	US 5 409 932 A (SCHWENNER ECKHARD ET AL) 25 April 1995 see claims 1,6 ---	1-4 -/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 1999

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Juntunen, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No
PCT/EP 98/06096

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 039 706 A (WILKERSON WENDELL W) 13 August 1991 see column 54; claims 1,39 -----	1-4
A	WO 95 33715 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 14 December 1995 see claims 14-17 -----	1-4
A	CH 426 789 A (J.R. GEIGY AG) 30 June 1967 see claim 1; example -----	2,3
A	FR 1 459 843 A (S.I.F.A.) 25 November 1966 see claim 1 -----	2,3

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern. Appl. Application No

PCT/EP 98/06096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 3123618 A		NONE		
US 3422104 A	14-01-1969	NONE		
DE 1793612 A	10-02-1972	BE 654587 A		20-04-1965
		CH 426783 A		
		CH 429711 A		
		DE 1291743 B		
		DK 113077 B		17-02-1969
		DK 112029 B		04-11-1968
		FI 44627 B		31-08-1971
		FR 3989 M		
		FR 1463791 A		09-03-1967
		GB 1061869 A		
		NL 123295 C		
		NL 6412205 A		22-04-1965
		SE 329610 B		19-10-1970
		SE 316761 B		03-11-1969
		SE 329611 B		19-10-1970
		SE 313303 B		11-08-1969
		US 3519718 A		07-07-1970
CH 482642 A	15-12-1969	FR 1597559 A		29-06-1970
US 5055468 A	08-10-1991	US 5192762 A		09-03-1993
US 5409932 A	25-04-1995	AU 1241195 A		27-06-1995
		WO 9515946 A		15-06-1995
		EP 0733040 A		25-09-1996
		JP 9506356 T		24-06-1997
US 5039706 A	13-08-1991	NONE		
WO 9533715 A	14-12-1995	NONE		
CH 426789 A		NONE		
FR 1459843 A	06-02-1967	NONE		

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internales Aktenzeichen	PCT/EP 98/06096
-------------------------	-----------------

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**

IPK 6	C07C211/31	C07C211/63	C07C251/18	C07C275/24	C07C279/04
	C07C279/06	A61K31/155	C07D209/72	C07D211/58	C07D213/74
	C07D233/48	C07D295/073	C07D403/04	A61K31/135	A61K31/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 123 618 A (SCHUMANN EDWARD L ET AL) 3. März 1964 siehe Anspruch 1; Beispiel XV ----	2,3
X	BOISSIER J.R. ET AL.: "Synthesis and Pharmacological Properties of New 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene Derivatives" JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, Bd. 10, 1967, XP002090212 siehe Seite 86; Beispiele 18-21 ----	2,3
X	US 3 422 104 A (SCHRÖTER HERBERT ET AL) 14. Januar 1969 siehe Anspruch 1; Beispiele 3CD, 4, 16, 17, siehe Beispiele 27B, 30, 40 ----	2,3
	-/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"3" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. Januar 1999

04/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Juntunen, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Intern. tales Aktenzeichen
PCT/EP 98/06096

<b>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>				
IPK 6	A61K31/17	A61K31/40	A61K31/415	A61K31/44
				A61K31/445
				A61K31/535

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 17 93 612 A (J.R. GEIGY AG) 10. Februar 1972 siehe Anspruch 1; Beispiele 1CD, 3BC, 12, 14 & NL 6 412 205 A in der Anmeldung erwähnt ---	2, 3
X	CH 482 642 A (J.R. GEIGY AG) 15. Dezember 1969 siehe Anspruch; Beispiele 3-5 ---	2, 3
X	US 5 055 468 A (GRAY NANCY M ET AL) 8. Oktober 1991 siehe Anspruch 1; Tabelle 1 ---	2, 3
A	US 5 409 932 A (SCHWENNER ECKHARD ET AL) 25. April 1995 siehe Ansprüche 1, 6 ---	1-4 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

18. Januar 1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Juntunen, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/06096

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 039 706 A (WILKERSON WENDELL W) 13. August 1991 siehe Spalte 54; Ansprüche 1,39 ---	1-4
A	WO 95 33715 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 14. Dezember 1995 siehe Ansprüche 14-17 ---	1-4
A	CH 426 789 A (J.R. GEIGY AG) 30. Juni 1967 siehe Anspruch 1; Beispiel ---	2,3
A	FR 1 459 843 A (S.I.F.A.) 25. November 1966 siehe Anspruch 1 -----	2,3

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Nummer des Aktenzeichen

PCT/EP 98/06096

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 3123618 A		KEINE		
US 3422104 A	14-01-1969	KEINE		
DE 1793612 A	10-02-1972	BE CH CH DE DK DK FI FR FR GB NL NL SE SE SE SE US	654587 A 426783 A 429711 A 1291743 B 113077 B 112029 B 44627 B 3989 M 1463791 A 1061869 A 123295 C 6412205 A 329610 B 316761 B 329611 B 313303 B 3519718 A	20-04-1965 17-02-1969 04-11-1968 31-08-1971 09-03-1967 22-04-1965 19-10-1970 03-11-1969 19-10-1970 11-08-1969 07-07-1970
CH 482642 A	15-12-1969	FR	1597559 A	29-06-1970
US 5055468 A	08-10-1991	US	5192762 A	09-03-1993
US 5409932 A	25-04-1995	AU WO EP JP	1241195 A 9515946 A 0733040 A 9506356 T	27-06-1995 15-06-1995 25-09-1996 24-06-1997
US 5039706 A	13-08-1991	KEINE		
WO 9533715 A	14-12-1995	KEINE		
CH 426789 A		KEINE		
FR 1459843 A	06-02-1967	KEINE		